

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 乙口 口修	第 <b>393</b> 号	氏名	木内誠
審査委員	主査 石丸 直澄 副査 三宅洋一郎 副査 吉本 勝彦			

## 題 目

## Involvement of miR-518c-5p to Growth and Metastasis in Oral Cancer

(口腔癌の増殖・転移に及ぼすmiR-518c-5pの関与)

## 要 旨

本研究は、口腔癌におけるSDF-1/CXCR4システムの下流に存在する転移関連マイクロRNA (miRNA) としてmiR-518c-5pを同定し、その機能的役割について検討した。

CXCR4を高発現している口腔癌細胞株 B88 細胞に、リガンドである SDF-1 を強制発現させることで肺転移能を獲得させた B88-SDF-1 細胞と肺転移能のない mock 細胞で、発現量に差のある miRNA を miRNA マイクロアレイにて網羅的に検索した。B88-SDF-1 細胞において発現量の差が大きかった miRNA について定量的 PCR を行った結果、miR-518c-5p の発現が上昇していることを確認した。

miR-518c-5p に対する Locked Nucleic Acid (LNA) 阻害剤を B88-SDF-1 細胞に導入し、miR-518c-5p の発現を阻害しても、細胞増殖に変化はなかったが、細胞遊走能は有意に抑制された。次に、口腔癌細胞株である CAL27 細胞および B88 細胞に miR-518c 発現ベクターを導入し、強制発現株として CAL27-518c および B88-518c を樹立した。CAL27-518c、B88-518c 細胞の細胞増殖能は mock 細胞と比較して有意に亢進し、さらに細胞遊走能も亢進した。加えて、miR-518c-5p LNA 阻害剤を用いて、強制発現株の miR-518c-5p を阻害すると、これらの細胞増殖能と細胞遊走能は有意に抑制された。次に、B88-518c 細胞、CAL27-518c 細胞およびそれらの mock 細胞をヌードマウスの咬筋あるいは静脈内に移植することによる転移実験を行った。その結果、miR-518c を強制発現させると、腫瘍増殖能、リンパ節転移能および肺転移能が有意に亢進した。

本研究の結果は、口腔癌の最大の予後不良因子である転移を抑制する新規治療法の標的に miR-518c-5p がなり得ることを示唆している。従って、本研究は歯科医学の発展に貢献するところが大きく、本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと考えられる。